

(19)日本国特許庁 (JP) (12)公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号  
特表2001-522804  
(P2001-522804A)  
(43)公表日 平成13年11月20日 (2001.11.20)

(51)Int.Cl. <sup>1</sup> A 61 K 31/568 31/565 47/10 47/12	識別記号 P I A 61 K 31/568 31/565 47/10 47/12	特許出願番号 4 C 0 7 6 4 C 0 8 6
---	--	----------------------------------

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 34 頁)

(21)出願番号 特願2000-520133(P2000-520133)
(36) (22)出願日 平成10年11月9日(1998.11.9)
(35)翻訳文提出日 平成12年5月10日(2000.5.10)
(36)国際出願番号 PCT/US98/23750
(37)国際公開番号 WO99/24041
(37)国際公開日 平成11年5月20日(1999.5.20)
(31)優先権主張番号 60/064,980
(32)優先日 平成9年11月10日(1997.11.10)
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 セレジィ フーマスティカルス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, スイート 418, イー, ヒルズデール ブールバード 1065
(72)発明者 マック, ピビアン エイチ, ダブリュー 一, アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロ パーク, カミーノ アロス セロス 1951
(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 滲透増強および刺激減少システム

#### (57)【要約】

本発明は、経皮的および局所的な、薬剤送達の技術にある。特に、本発明は、経皮的にまたは局所的に適用される薬剤の滲透性の増強、ならびに、経皮的および局所的な薬剤送達にしばしば伴う、皮膚刺激の減少に関する。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 浸透増強特性を有する局所的適用のための組成物であつて、以下：

- a) 活性薬剤：ならびに
- b) 以下を包含する浸透増強システム：
  - (i) オレイン酸；
  - (ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および
  - (iii) グリコール、

を包含する組成物。

**【請求項2】** 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項3】** 前記活性薬剤は、哺乳動物のホルモン、ホルモン模倣薬またはそれらの誘導体である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項4】** 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオニ酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項3に記載の組成物。

**【請求項5】** 前記活性薬剤は、テストステロンおよびエストラジオールの混合物である、請求項4に記載の組成物。

**【請求項6】** 前記活性薬剤は、テストステロンである、請求項4に記載の組成物。

**【請求項7】** 前記活性薬剤は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約1.0重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項8】** 前記オレイン酸は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約1.0重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項9】** 前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールは、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項10】** 前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールは、前記組成物の重量に対して、約5重量%～約6.5重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】 前記グリコールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールおよびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】 前記グリコールは、前記組成物の重量に対して、約2.5重量%～約5.5重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】 前記ゲル化剤は、カルボマーである、請求項2に記載の組成物。

【請求項14】 前記ゲル化剤は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約1.0重量%存在する、請求項2に記載の組成物。

【請求項15】 さらに刺激減少剤を包含する、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】 前記組成物は、約pH4と約pH8との間のpH値を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】 局所性の、または全身性の活性薬剤を投与する方法であって、以下：a) 該活性薬剤；ならびにb) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含する方法。

【請求項18】 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】 局所的性の、または全身性の活性薬剤の局所的適用と関連した炎症を減少させる方法であって、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含し、それによって、該薬剤の局所的適用に関連した炎症を減少させる方法。

【請求項21】 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項20に記載の方法。

【請求項23】 組成物のpHを調整することで、活性薬剤を包含する該組成物の浸透を増加させる方法であって、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤：(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含し、該組成物が約pH4～約pH8のpHを有し、それによって該浸透を増加させる、方法。

【請求項24】 前記pHは、約pH4.5～約pH6.5である、請求項23に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(発明の分野)**

本発明は、経皮および局所的な薬物送達の技術に関する。特に本発明は、経皮的または局所的に適用される薬物の浸透性の増強、ならびに経皮的および局所的に適用される薬物送達にしばしば伴う皮膚刺激性の減少に関する。

**【0002】****(発明の背景)**

過去10年間の間に、全身性薬物送達のための皮膚経路の可能性が確立された。経皮的な治療系として、スコボラミン、トリニトログリセリン、クロニジン、フェンタニル、ニコチンおよびエストラジオールを含有するものが挙げられる。しかしながら、皮膚または粘膜に適用される薬物のひとつの欠点は、それらがしばしば刺激を引き起こすことである。さらに、局所、経皮および経粘膜処方ならびに送達デバイスに必要な多数の成分（例えば、溶解剤、懸濁剤、分散剤、保存剤、動物性および植物性脂肪、オイルまたはワックス、安定化剤、増粘剤、またはゲル化剤、緩衝剤、接着剤ならびに特に浸透性増強剤）が、単独でまたは組み合わせて刺激性である。しかしながら浸透性増強剤がない場合に、治療的に有効な濃度で皮膚または粘膜に浸透し得る薬剤は少ない。典型的には、浸透性を増強する化合物を使用して薬物の浸透性を増加させるプロセスまたはデバイスがこの問題を解決する。これらの中には、化学的エンハンサー、イオン泳動、超音波伝達（sonophoresis）および種々の送達デバイスが含まれる。

**【0003】**

ほとんどの場合、浸透性の増強は通常、好ましくない刺激を引き起こす。多くの経皮および局所製品が高頻度の有害な皮膚反応（例えば、スケーリング、そう痒性紅斑および小水疱水疱性刺激ならびにアレルギー性接触皮膚炎）を示す。このことは特に、現在市場に出ている局所および経皮のテストステロン製品に当てはまる。单一の型の成分に代わりに同じ型の成分の組み合わせからなる処方物（例えば、单一溶媒の代わりに2つの溶媒の組み合わせを使用して）は、薬物の浸透を低下させることなく刺激性を減少させることが報告されている。このアブ

ローチはまた、浸透性増強剤に適用されている。特に、グリセロール、ポリグリセロールエーテルまたはデクスパンテノールを他の浸透性増強剤と組み合わせて使用すると刺激性を減少させることが報告されている。異なった極性および作用様式の浸透性増強剤の混合物の使用がまた、刺激性のある浸透性増強剤をより高い濃度で使用することを必要とすることなく薬物の浸透を増加させることが報告されている。この問題はまた、グリセリンのような非刺激性成分をさらに含ませることでアプローチされる。

#### 【0004】

米国特許第5,760,096号(1998年6月2日、Thornfieldらに発行)は、公知の浸透性増強賦形剤の種々の組み合わせの使用に基づいた浸透性増強システムを開示している。開示された浸透性システムのひとつの型は、アルコールおよびグリセロール(グリセロール:アルコールが約1:0.1~約1:10の重量比で)を、界面活性剤、分枝鎖脂肪酸エステルまたは膜流動化剤(membrane fluidizer)として分類される1種以上の賦形剤と組み合わせている。

#### 【0005】

さらに米国特許第4,863,970号(1989年9月5日、Patelらに発行)は、細胞エンベロープ障害性化合物および低級アルコールの浸透性増強2成分混合物を開示している。この2成分混合物は、増強剤組成物に溶解できる不活性な成分を必要に応じて含有し得る。ThornfieldらとPatelらのいずれも、オレイルアルコールの利益となるようなオレイン酸の有益な使用について教示または開示していない。さらに、ゲル化剤をオレイン酸と組み合わせて使用することについては開示されていない。

#### 【0006】

結局、経皮システムの成功は、所望の治療効果を達成するのに十分な量で皮膚に浸透する薬物の能力に依存する。しかしながら、皮膚浸透のための経皮システムの能力は、それが引き起こし得る刺激性副作用によって調節される。良好な浸透性を有するが、好ましくない皮膚および粘膜刺激の少ない経皮的治療システムが当該分野で必要である。本発明は、このようなおよび他の必要性を実現する。

### 【0007】

#### (発明の要旨)

本発明の組成物は、局所または経皮適用のための多くの型の製品に利用し得る浸透性増強システム（PES）に関し、これには溶液、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、エアロゾルおよびパッチデバイスが含まれるが、これらに限らない。特定の局面では、本発明は浸透性増強特性を有する局所適用のための組成物に関し、この組成物は、活性な薬剤：およびオレイン酸を含む浸透性増強システム：C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール：およびグリコールを含有する。必要に応じて、この組成物はさらにゲル化剤を含有する。好ましい実施態様では、このゲル化剤はポリアクリル酸であるCARBOPOL（登録商標）である。特定の実施態様では、好ましい活性成分はテストステロンまたはテストステロン誘導体である。

### 【0008】

本発明の浸透性増強システムは、経皮的および／または局所的な活性物質の送達を効果的に高める一方で、驚くべきことに刺激性物質の皮膚への適用より引き起こされる皮膚刺激性を軽減させる。本発明の浸透性増強システムはまた、粘膜送達のために使用され得る。

### 【0009】

別の局面では、本発明は活性な薬剤を局所的または全身的に投与するための方法に関し、この方法は以下のa) およびb) を含有する組成物：a) 活性な薬剤：およびb) 以下を含有する浸透性増強システム：(i) オレイン酸；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール：および(iii) グリコール、を哺乳動物に局所的に投与する工程を包含する。必要に応じて、この浸透性増強システムはさらに、(iv) ゲル化剤を含有する。特定の好ましい実施態様では、この方法はテストステロン欠乏に関連した症状の処置に関する。

### 【0010】

さらに別の局面では、本発明は活性な薬剤の局所適用に関連した炎症を軽減する方法に関し、この方法は以下のa) およびb) を含有する組成物：a) 活性な薬剤；およびb) 以下を含有する浸透性増強システム：(i) オレイン酸；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を陸生の哺乳動物に局

所的に投与する工程を包含する。特定の実施態様では、この浸透性増強システムはさらに、(i v) ゲル化剤を含有する。典型的には、この炎症は皮膚に関連する。

### 【0011】

本発明のさらなる組み合わせ、組成物および局面は、以下の詳細な説明で明らかである。

### 【0012】

#### (詳細な説明および好ましい実施態様)

特定の局面では、本発明は経皮および局所の薬物送達に関する。特に、この様式の薬物送達を使用した局所適用の薬物の浸透性の増強は、典型的には皮膚刺激性の増加を伴う。そのようなひとつの局面では、本発明は浸透性増強特性を有する局所適用のための組成物に関し、この組成物は：a) 活性な薬剤；b) 以下を含む浸透性増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコールを含有する。特定の実施態様では、この組成物はさらに、(iv) ゲル化剤を含有する。本発明のこの浸透性増強システムは経皮および局所の薬物送達を増加させる一方で皮膚刺激性を減少させ、これによって受容できない有害皮膚反応を引き起こすことなく高レベルの薬物送達の達成を可能とする。

### 【0013】

本発明の活性成分は全ての型の治療薬または他の化合物を含み得る。この活性成分は全身性の活性薬剤および局所性の活性薬剤の両方を含む。全身性の活性薬剤は血流に入ると生物学的な応答を誘起する。局所性の活性薬剤とは、皮膚または粘膜において生物学的な応答を誘起する化合物のことを言う。

### 【0014】

全身性の活性薬剤として、抗生素質および抗ウイルス剤のような抗感染薬、鎮痛薬および鎮痛性配合剤、食欲減退薬および食欲抑制剤、駆虫剤、麻酔剤、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗うつ剤、抗糖尿病薬、下痢止め薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗片頭痛製剤、抗動搖病薬、制吐薬、抗悪性腫瘍剤、抗バーキンソン症候群薬、止痒薬、抗精神病薬、解熱薬、鎮痙薬、抗コリン薬、交感神経

興奮薬、キサンチン誘導体、カルシウムチャネルブロッカーを含む心血管性製剤、ベータブロッカー、抗不整脈薬、抗高血圧薬、利尿薬、血管拡張薬（一般性、冠血管性、末梢性および大脳性）、中枢神経系刺激薬、咳および風邪くすり、うつ血除去薬、診断薬、ホルモン剤、催眠剤、免疫抑制剤、筋弛緩剤、副交感神経遮断剤、副交感神経刺激薬、精神刺激薬、鎮静剤、精神安定剤、抗酸化剤、ビタミン剤、無機塩類、他の栄養素ならびにハーブエキスまたは製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0015】

局所性の活性薬剤として、抗炎症薬、抗感染薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗ヒスタミン剤、光防護薬、抗悪性腫瘍剤、止痒薬、ニューロペプチド、チャネルブロッカー、炭化水素組成物、ホルモン剤、ビタミン剤、無機塩類、抗酸化剤、他の栄養素、ハーブエキスまたは製剤および化粧品成分が挙げられるが、これらに限定されない。上記に列記した特定の薬剤は、全身的にならびに皮膚および粘膜での両方で活性である。

#### 【0016】

処方物に含まれる全身性および／または局所性の活性薬剤の量は、浸透性増強が達成される程度に影響を受ける。浸透の増加が比較的大きい場合には、より少ない量の活性薬剤が使用され得る。これらを考慮すれば任意の所定の場合の適切な量または濃度は、製剤を処方する熟練した医師または専門家でない人に使用される処方物を調製する調剤者にとって容易に明らかである。

#### 【0017】

好ましい実施態様では、活性な薬剤は、哺乳動物の性ホルモン、ホルモン誘導体またはホルモン模倣薬である。例としてテストステロンまたはエストラジオールが挙げられるが、これらに限定されない。活性な成分は、組成物中に約0.1%～約10%（重量対重量）で存在する。好ましくは組成物の重量に対して約0.1重量%～約5重量%、そしてより好ましくは約1重量%～約2重量%である。

#### 【0018】

本発明の組成物はオレイン酸を含有する。オレイン酸（シス-9-オクタデセ

ン酸)は一不飽和の脂肪酸である。オレイン酸は、組成物の重量に対して約0.1重量%～約1.0重量%存在し、好ましくは組成物の重量に対して約0.1重量%～約5重量%存在する。オレイン酸が、他の浸透性増強剤および／または他の処方成分により引き起こされる刺激をオレイルアルコールよりもより大きな程度で軽減する能力については前記に記載していない。本発明の組成物(例えば、テストステロン処方物)にオレイン酸を添加することにより、これらの処方物により引き起こされる皮膚刺激は顕著に軽減される。驚いたことに、オレイン酸とゲル化剤(例えば、CARBOPOL(登録商標)(ポリアクリル酸))および／または他の刺激性軽減剤とを組み合わせると、処方物が予想外に低レベルの皮膚刺激を起こす結果となる。

#### 【0019】

本発明の出現前、オレイン酸、オレイルアルコール、およびオレイン酸のエステルは、浸透を増強し、そして皮膚の刺激を減少するそれらの能力は、全て等しいと考えられていた。驚くべきことに、皮膚の刺激を減少する能力において、オレイン酸がオレイルアルコールよりもかなり優れていることが今や発見されている。このことは、オレイン酸が、ゲル化剤を組み合わせて使用される場合に、特にあてはまる。

#### 【0020】

オレイン酸に加えて、本発明の浸透増強システムは、アルコールを含む。本明細書中で使用される用語「アルコール」とは、一価のアルコール、好ましくは、脂肪族アルコール、およびより好ましくは、一価の飽和脂肪族アルコールを言う。例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、およびオクタノールである。本発明において、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールが好ましい。これらには、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0021】

本発明の組成物は、組成物の重量に対して約5重量%～約55重量%のアルコールを含む。好ましくは、アルコールは、組成物の重量に対して、約1.0重量%～4.0重量%、およびより好ましくは、2.5重量%～3.5重量%、存在する。

**【0022】**

オレイン酸およびアルコールに加えて、本発明の浸透増強システムは、グリコールを含む。本明細書中で使用される用語「グリコール」とは、多価アルコール、好ましくは、二価のアルコールを言う。例は、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールおよびグリセロールである。好ましくは、グリコールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールおよびそれらの混合物である。

**【0023】**

本発明の組成物は、組成物の重量に対して約25重量%～約55重量%のグリコールを含む。好ましくは、グリコール含量は、組成物の重量に対して約30重量%～約40重量%である。

**【0024】**

さらに、本発明の組成物は、必要に応じてゲル化剤を含む。オレイン酸と組み合わせてゲル化剤を用いる処方物を試験した。ゲル化剤、例えばCARBOPOL（登録商標）1342（ポリアクリル酸）を含む処方物は、ゲル化剤を含まない処方物よりも低いレベルの皮膚刺激を生じた。これらの試験は、PES中にゲル化剤を含有することにより、局所的かつ経皮的な薬物送達を増強するこのシステムの能力を保持すると同時に、局所的および経皮的適用に関連した刺激を減少することを示す。この知見は、かなり注目に値する。なぜならば、低級アルコールの含有が皮膚の過敏化（sensitization）を誘発することは公知であり、そしてこれまで、皮膚に適用される化合物のための溶媒として不適切であると考えられていたからである。驚くべきことに、オレイン酸とともにゲル化剤を含有することによって、オレイルアルコールおよびゲル化剤を有する処方物よりも低い刺激レベルが生じた。

**【0025】**

本発明の適切なゲル化剤には、Carbopol 1342、Carbopol 1940、KlucelおよびKlucel HFが挙げられるが、これらに限定されない。カルボボールと同意語は、カルボマー、ポリ（1-カルボキシエチレン）またはポリ（アクリル酸）である。当業者には、本発明を実施するため

の適切な他のゲル化剤は公知である。ゲル化剤は、組成物の重量に対して約1重量%～約10重量%存在する。好ましくは、ゲル化剤は、組成物の重量に対して約1重量%～約5重量%、およびより好ましくは、約1重量%～約3重量%、存在する。

#### 【0026】

本発明の組成物が組み込まれる処方物において、任意の様々な投薬形態を想定し得る。例は、クリーム、ローション、ゲル、軟膏、坐薬、スプレー、エアロゾル、バリカル錠および舌下錠、ならびに皮膚および粘膜を通しての吸収のための種々の受動的および能動的経皮的デバイスである。

#### 【0027】

本発明の浸透を増強する組成物は、使用される賦形剤組成物、全身的および/または局所的に使用される活性薬剤、および探索された生物学的效果の型に依存して、少量または大量の処方物を構成し得る。浸透増強剤の全量は、先行技術のものとほとんど同じなので、この量は、当業者に容易に明らかである。例えば、浸透増強組成物の効力が非常に増加される場合、より少ない量が使用され得る。

#### 【0028】

前記の組成物成分に加えて、本発明の組成物は、必要に応じて他の成分を含有し得る。例えば、トリエクノールアミンが、架橋剤として加えられ得る。βヒドロキシトルエンのような防腐剤が、加えられ得る。他の刺激減少剤が、加えられ得る。この点に関して、刺激減少剤には、グリセロールが挙げられるが、これに限定されない。いくつかの例において、半固体のテストステロン処方物は、グリコール成分としてプロピレングリコールおよび/またはブチレングリコール、アルコール成分としてエチルアルコールおよび/またはイソプロピルアルコールを用いて調製されている。防腐剤、架橋剤、およびさらなる刺激減少剤が、本発明に従って調製される処方物中に含まれている。

#### 【0029】

種々の状態および障害が、本発明の組成物によって処置可能であるか、予防されるか、または促進される。状態の例には、以下のテストステロンの欠乏に関する健康状態の処置が挙げられるが、これらに限定されない；閉塞性乾燥性亀頭炎

の処置：硬化性萎縮性苔癬（l i c h e n s c l e r o s i s e t a t r o p h i c u s）の処置；閉経期および閉経後の症状および徵候の処置；加齢に関連する皮膚および粘膜に対する変化の予防および／または縮小：皮膚の色素沈着の予防および／または縮小：肌荒れ、皴、溝、虚弱および／または萎縮の予防および／または縮減：爪の薄性（t h i n n i n g）および／または破碎性（f r a c t u r i n g）の予防および／または縮小；髪の薄性および／または破碎性の予防および／または縮小：皮膚、粘膜、他の上皮および腺の新形成の予防および／または縮小：加齢に関連する骨の無機質脱落の予防および／または縮小：髪および／または爪の成長の促進：増大した筋肉の大きさおよびスクミナの促進：筋肉るいそうの逆転（p e v e r s a l）：反応時間の増加した速度促進および減少した反応時間の逆転；付属物および全体としての生物の増加した成長の促進；乾燥症の予防および／または逆転；痔疾または肛門裂傷の治癒（すなわち処置として）の促進。

### 【0030】

このように別の局面において、本発明は、局所的または全身的に活性薬剤を投与する方法に関し、この方法は以下の工程を包含する：以下を含む組成物を哺乳動物に局所的に投与する工程：a) 活性薬剤：ならびにb) 以下を含む浸透増強システム：(i) オレイン酸：(ii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール。いくつかの実施態様において、この浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を含む。特定の好ましい実施態様において、この方法は、テストステロン欠乏に関する状態の治療に関する。

### 【0031】

さらに別の局面において、本発明は、活性薬剤の局所適用に関連する炎症を減少する方法に関し、この方法は以下の工程を包含する：以下を含む組成物を哺乳動物に局所的に投与する工程：a) 活性薬剤：ならびにb) 以下を含む浸透増強システム：(i) オレイン酸：(ii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール。いくつかの実施態様において、この浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を含む。

### 【0032】

処方物が投与され得る被験体は、主に哺乳動物であり、それは、人間、ペット、ならびに家畜および他の飼育動物を含む。本発明は、人間への適用に最も関心がある。用語「局所投与」または「局所適用」とは、表皮組織、特に外部の皮膚または粘膜（口腔または歯腔の皮膚または膜を含む）上に、直接的に層状にするかまたは広げることを言う。

### 【0033】

適用部位は、以下を含む多くの因子に依存するが、これらに限定されない：送達される薬物の量、必要とされる増強の程度、顕性化した刺激応答および適用の時間。従って、本発明の別の重要な面は、例えばテストステロン以外の薬物を有する組成物を使用すること、またはそのような処方物もしくは一般的には局所的な生成物を、特に足の裏、手のひら、または身体の他の免疫学的寛容部位に適用することである。また、適用部位での浸透性がより高い場合、この薬物、組成物または生成物は、その日の遅く、または夜に投与され得る。

### 【0034】

本発明の組成物のインピトロでの評価は、皮膚拡散セル（diffusion cell）実験プロトコルを用いて達成され得る。（例えば、「Transdermal Drug Delivery」 Jonathan Hadgraftら編、第9章、Marcel Dekker Ink.、New York； Bronaughら、J. Pharm. Sci.、75：1094～1097、（1986）；およびBronaughら、J. Pharm. Sci.、74：64～67、（1985）を参照のこと）。一般にインピトロ経皮送達実験は、垂直または水平のいずれかに配列された拡散セルにより行われる。拡散速度に影響を与える得る種々の環境因子を制御することが、望ましい。例えば、この因子には、温度が挙げられる。これは、拡散速度は、温度の増加に伴って増加するからである。従って、皮膚表面被膜、微生物、ビヒクル処方物、および皮膚との接触の期間を含む皮膚の表面に関する種々の因子を考慮することは重要である。

### 【0035】

この経皮送達実験は、皮膚サンプル上に限定された量の薬物処方物を適用することにより行われる。この皮膚は、フロースルー浸透セルの上部に置かれる。い

ったん候補分子が、角質層に浸透すると、それは目的の作用部位に輸送される。典型的には、インビトロでの実験のために、身体重量は、生理食塩水によって代わりとされる。この拡散セルは、レセプターコンパートメントを含み、そして典型的には、このコンパートメントは、できるだけ小さくされる。分子が、皮膚を浸透した後、それをアッセイのために回収する。皮経送達を研究するために最も広範に使用されるアッセイ手順は、放射性標識である。浸透の経過の間の皮膚中の浸透物の分布を同定するための多数の方法が存在する。例えば、これらにはテープストリッピング (tape stripping)、オートラジオグラフ、および皮膚切片化 (skin sectioning) が挙げられる。上記のフロースルー浸透セル実験を使用して、本発明の処方物のインビトロでの評価が、当業者によって達成され得る。

#### 【0036】

インビトロでの評価に加えて、本発明の処方物のインビオでの評価もまた、行われてきた。これらの評価において、New Zealand白アルビノウサギが使用される。各動物は、5日間連続して、1日に2回、 $100\text{ mg}/\text{cm}^2$  の試験物質を受ける。その日の1回目の投薬の6~8時間後に、2回目の投薬を、各ウサギの同じ部位に投与する。試験物質は、薄めずに皮膚に適用する。

#### 【0037】

次いで、最後の適用の24、48および72時間後で、各部位を、紅斑、および浮腫の形跡についてスコアする。各試験動物についての平均一次刺激評点 (M P I) は、次のように計算される。各観測期間の間、平均紅斑評点は、紅斑評点の合計を全ての動物で割ることで計算される。この浮腫評点は、同様の様式で計算される。平均の紅斑および浮腫評点の合計を、MIP評点を得るために観測した期間の全ての数で割る。

#### 【0038】

次の実施例は、例示の目的のために提供される。これらはいかなる様式においても本発明を定義するものでも、限定するものでもない。

#### 【0039】

(実施例)

## (実施例 1)

次の実施例は、膜流動化剤としてオレイン酸を使用する処方物とオレイルアルコールを使用する処方物との間の比較を示す。

## 【0040】

テストステロン処方物（オレイン酸またはオレイルアルコールのどちらか一方が膜流動化剤として使用される）がインビトロで試験され、均等なレベルの薬物送達を示した。テストステロン処方物が試験されると、結果は、オレイルアルコールを含む処方物がオレイン酸を含むテストステロン処方物よりもずっと高いレベルの皮膚の刺激を生じたことを示した。これらの試験は、PES 中で膜流動化剤としてオレイン酸を代用することが、局所的で経皮的な薬物送達を増強するためのシステムの能力を維持するだけでなく、皮膚の刺激の減少という予期しない結果を生み出すことを示す。

## 【0041】

表1は、試験された処方物を列挙し、それぞれの重量%が後に続く成分によってそれを識別する。標準偏差が後に続く平均的なテストステロンフラックスおよび総計の紅斑評点がそれぞれの処方物に与えられる。表に使用される略語は以下である：

T	テストステロン
P G	プロピレングリコール
E T	エチルアルコール
I P A	イソプロピルアルコール
K H	クルーセル (K l u c e l) HF (ヒドロキシプロピルセルロース：ゲル化剤)
O A c d	オレイン酸
O A l c	オレイルアルコール
C I	カルボポール (C a r b o p o l) 1 3 4 2
T E A	トリエタノールアミン
S D	標準偏差

## 【0042】

【表1】

表 1

処方物	処方物 成 分	平均のテスステロン フラックス $\pm$ SD	累積的紅斑の評点 120時間後 $\pm$ SD
A	T2, PG37, ET15, IPA15, KHI, O Acd 1.0	21.21 $\pm$ 1.87	4.0 $\pm$ 0.3
B	T2, PG37, ET15, IPA15, KHI, O Alc 1.0	15.04 $\pm$ 3.96	8.7 $\pm$ 0.3

表2は、オレイン酸を使用する処方物とオレイルアルコールを使用する処方物との間の比較を示す。表1での比較と同様に、オレイルアルコールを含む処方物がオレイン酸を含むテスステロン処方物よりもずっと高いレベルの皮膚の刺激を生じた。これらの試験は、PES中でオレイン酸を代用することが、局所的で経皮的な薬物送達を増強するためのシステムの能力を維持するだけでなく、皮膚の刺激の減少という予期しない結果を生み出すことを示す。

【0043】

【表2】

表 2

処方	活性	グリコール	アルコール #1	アルコール #2	膜流動化剤	ゲル化剤	架橋剤	水
S45	T2.0	PG36.6	ET 15.0	IPA 15.0	OAc 1.0	C1 0.6	TEA 0.4	29.4
S46	T2.0	PG 36.6	ET 15.0	IPA 15.0	OAc 1.0	C1 0.6	TEA 0.4	29.4

本実験において、処方S45は22.63の累積のフラックスおよび5.0の刺激の評点を有し、処方S46は18.86の累積のフラックスおよび9.3の刺激の評点を有した。

## 【0044】

## (実施例2)

次の実施例は、本発明のゲル生成物の好ましい組成を示す。

<u>成分</u>	<u>範囲</u>
エタノール	0.1~50%
プロピレングリコール	0.1~50%
イソプロピルアルコール	0.1~50%
オレイン酸	0.1~50%
ゲル化剤	0.01~50%
追加の刺激減少剤	0.1~50%
防腐剤	0(処方物が自己保存的であり得る)~0.1%
薬物	0%~飽和

## (実施例3)

次の実施例は、本発明の軟膏生成物の好ましい組成を示す。

<u>成分</u>	<u>範囲</u>
プロピレングリコール	0.1~50%
ブチレングリコール	0.1~50%
ミリスチン酸イソプロピル	0.1~50%
オレイン酸	0.1~50%
ミグリオール	0.1~50%
ワセリン	0.1~80%
ポラワックス	0.1~20%
ゲル化剤	0.01~50%
追加の刺激減少剤	0.1~50%
防腐剤	0(処方物が自己保存的であり得る)~0.1%
薬物	0%~飽和

## (実施例4)

次の実施例は、本発明のエマルジョン生成物の好ましい組成を示す。

<u>成分</u>	<u>範囲</u>
-----------	-----------

脱イオン水	1.0 ~ 5.0 %
プロピレングリコール	0.1 ~ 5.0 %
ブチレングリコール	0.1 ~ 5.0 %
ミリスチン酸イソプロピル	0.1 ~ 3.0 %
オレイン酸	0.1 ~ 2.0 %
セチルアルコール	0.1 ~ 5 %
ミグリオール	0.1 ~ 3.0 %
ワセリン	0.1 ~ 8.0 %
ゲル化剤	0.1 ~ 3.0 %
ポラワックス	0.1 ~ 1.0 %
追加の刺激減少剤	0.1 ~ 5.0 %
防腐剤	0 (处方物が自己保存的であり得る) ~ 0.1 %
薬物	0 % ~ 飽和

## (実施例5)

この実施例は、成分およびそれぞれの成分の重量%について处方物を示す。

## 【0045】

## 【表3】

表3

No.	ET	IPA	PG	オレイン酸	T	IR	IR	Carb	TEA	水
J	15.0	15.0	35.6	1.0	2.0	1.0	---	0.6	0.4	29.4
K	15.0	15.0	35.1	2.5	2.0	---	---	0.6	0.4	29.4
L	15.0	15.0	34.6	1.0	2.0	1.0	1.0	0.6	0.4	29.4

## (実施例6)

この実施例は、成分およびそれぞれの成分の重量%について处方物を示す。

## 【0046】

## 【表4】

表 4

処方物番号	DAA-97-602	DAA-97-601	DAA-97-600
エタノール	15.0	15.0	15.0
イソアプロピルアルコール	15.0	15.0	15.0
プロピレングリコール	35.6	35.1	34.6
オレイン酸	1.0	2.5	2.0
テストステロン	2.0	2.0	2.0
刺激減少剤 番号 1	1.0	--	1.0
刺激減少剤 番号 2	--	--	1.0
カルボポーラ 1342	0.6	0.6	0.6
トリエタノールアミン	0.4	0.4	0.4
水	29.4	29.4	29.4

図1を参照して、3つの局所的な処方物から送達されるレシーバーレザバ中の累積的なテストステロンレベルは、切除されたブクの皮膚上の市販のパッチグルに匹敵する。処方物番号DAA-97-602は三角形によって示され、処方物番号DAA-97-601はひし形によって示され、処方物番号DAA-97-600は正方形によって示される。丸は市販のパッチグルを示す。

#### 【0047】

これら3つの処方物と類似の送達プロフィールが、同じ皮膚送達研究において外科的に取り除かれたヒトの皮膚を使用することで知られていた。従って、これらの処方物は全身性のテストステロン欠乏障害にかかるヒトおよび他の哺乳動物において有用性を有する。さらに、これらの処方物はテストステロンを局所的に送達することに使用され得、従って、局所的なテストステロン濃度の増加が有益である場合に使用され得る。この種の障害の例としては外陰部の硬化性(sclerous)苔癬がある。

#### 【0048】

本発明に記載のテストステロン処方物は、他の市販されるテストステロン製品

よりも顕著に低いレベルの刺激を示し、これによって患者はこれをより許容し、従ってコンプライアンスを改善した。これらの刺激の研究は、皮膚の炎症の2つの特徴である紅斑（皮膚の赤化）と浮腫（皮膚のはれ）の発達の両方を測定した。両方の反応が主要な皮膚の炎症の臨床的症状であり得、また水疱形成、壊死などのなおさらには重症な状態の前兆であり得る。オレイン酸およびカルボボール13:4:2の組み合わせが非常に低い刺激の処方物を生成したが、他の刺激を減少させる試薬を組み入れることで、さらに刺激を減少し得る。従って、これらの抗刺激へのアプローチは、テストステロン送達処方物または任意の他の局所的な生成物もしくは剤形における組み合わせに使用され得る。従って、これらは全ての製薬（化粧品または一般的のスキンケア処方物）に対する刺激を最小化することに有用性を有する。

#### 【0049】

##### （実施例8）

コンピューター モデルを使用して、この実施例は、（1）テストステロン濃度および（2）pHを調節することによって‘601処方物を最適化する。

#### 【0050】

統計的な設計：この実施例において、pHの範囲は3～6に設定され、テストステロン濃度の範囲は0.5%～2.0%に設定された。これら2つの規定で、統計用ソフトウェアのEchippを、テストステロン送達に最適のpHおよび濃度を同定するために16の固有の処方物について動作させた。

#### 【0051】

##### 【表5】

処方物の組成

成分	0.50%	1.00%	1.25%	1.50%	2.00%
处方物 #1: 6.0	处方物 #11: 5.0	处方物 #1: 6.0	处方物 #7: 3.0	处方物 #4: 6.0	
处方物 #2: 4.5	处方物 #4: 3.0	#3: 6.0		处方物 #5: 3.0	
处方物 #3: 3.0	处方物 #14: 6.0			处方物 #9: 4.0	
	处方物 #15: 7.0			处方物 #10: 5.0	
	处方物 #16: 8.0			处方物 #12: 7.0	
				处方物 #13: 8.0	
テストステロン USP/NP	0.60	1.00	1.25	1.50	2.00
カルボマー-1342 USP	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
プロピレングリコール USP	35.61	35.44	35.33	35.23	35.05
イソアロピルプロピオ酸 USP	15.24	15.16	15.12	15.08	15.00
脱水アルコール USP	15.24	15.16	15.12	15.08	15.00
オレイン酸 USP	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
トリエタノールアミン 50% NF または HCl 1N	pHになるまで	pHになるまで	pHになるまで	pHになるまで	pHになるまで
ブチル化ヒドロキシトルエン、NF	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
純水 , USP	29.87	29.72	29.64	29.54	29.40

16の処方物（ラン22）は、すべてが単一のドナーから皮膚上で試験され得たわけではないので、代わりに4つの別々の研究を行った。研究#5はpH5と6との間の違いのさらなる研究に追加された。それぞれの研究において、単一のドナーからの皮膚が使用され、n=5~6の複製がそれぞれの処方物に対して使用された。

## 【0052】

この実験において、新鮮なヒトの皮膚は、一部の美容整形外科医から得られ、24時間以内に500μmの厚さで皮膚採取され、-80℃で冷凍保存された（1週間~8ヶ月）。それぞれの実験の前に、皮膚は4℃で約16時間、室温で約1時間で解凍し、1cm<sup>2</sup>の貫流(flow-through) 納散セルに取りつけた。流速を3ml/hに設定し、レセプター相は32℃で生理食塩水であった。全てのセルは閉鎖されず、10mgの処方物が時間0（用量=10mg/cm<sup>2</sup>）で適用された。それぞれの研究で、全ての処方物は<sup>14</sup>C-テストステロン（10mg用量につき約2000または20,000DPM）でスパイク（spike）された。ブラックス（6時点、4時間ごとで24時間、分析：HPLC）

C) と皮膚含有量のデータの両方が得られた（表面のアルコール塗布、2テープストリップ、NaOH中に温浸された皮膚サンプルの静置、分析：シンチレーション計数）。

### 【0053】

結果：

結果は約5～約6のpHを有する処方物が最適の処方物を与えたことを示した。

【表6】

処方物	研究番号	24時間で 浸透した テストステロン量 (ug/cm <sup>2</sup> )	皮膚上の残渣		皮膚上の残渣		皮膚内の量 (ug/g 累積)	
			-アルコール塗布-	(ug/cm <sup>2</sup> )	-テープストリップ-	(ug/cm <sup>2</sup> )	平均	標準偏差
符号	組成 およびpH		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
#4	2.00% テストステロン pH 6.0	24.31	3.98	55.4	15.9	18.7	11.2	409.3 112.5
	(601)	2	31.36	6.09	59.8	22.3	19.6	6.6 257.3 71.4
		3	22.76	4.02	57.2	20.2	15.0	7.2 267.1 63.7
		4	48.96	14.19	79.3	5.8	21.4	7.0 726.8 111.5
		5	35.46	5.63	51.2*	13.4*	29.9	6.3 439.0 159.4

\* 乾燥塗布の後に行ったアルコール塗布

601 (2% テストステロン、pH 6.0) によって送達された量よりも顕著に多い量のテストステロンを送達した処方物はない。しかし、pH 5.0 の処方物が一貫して pH 6.0 の対応する処方物より良い（顕著ではないか）傾向があるようである。

### 【0054】

同様な結論がさらに下の表で定量的に示される：全ての研究 (1～5) の増強する比は、601を参照として計算された（すなわち、処方物Xに対し24時間で浸透された累積量を601から24時間で浸透した累積量で割った）。これらの比は、同じ皮膚ドナー（すなわち同じ研究において）で得られたデータから、2つのテストステロン濃度（濃度の補正なし）に対して、異なるpHで計算され

だ。

### 【0055】

下の表では、フラックスおよび皮膚の分析データは、 $1\text{ g} / 100\text{ cm}^2$  のゲルがこのような面積に適用された場合、 $5\text{ mg} / \text{日}$  の送達に必要とされる面積ならびに皮膚上および皮膚内に残った残渣の量を見積もるために使用された。

### 【0056】

【表7】

インピートロゼ 24時間で透過 する累積量 $\text{mg/cm}^2$ , 平均 $\pm$ SD, n = 5-6	1日当たり 5mgの送達に 必要な面積 $\text{cm}^2$	総計の テストステロン 用量 ( $100\text{ cm}^2$ 当たり) 1gのゲル	24時間後に皮膚 上に残った残渣 (塗布・テープストリッピング)	24時間後に 服用された皮膚内に 残ったテストステロン	
2.0% ゲル pH 6.0 (n=5-6)	47.0 $\pm$ 14.2	100 $\text{cm}^2$	21.2 mg (100%)	10.7 mg (49 $\pm$ 5 %)	2.0 mg (19 $\pm$ 4 %)
1.0% ゲル pH 6.0 (n=5-6)	25.0 $\pm$ 4.8	175 $\text{cm}^2$	17.5 mg (100%)	5.2 mg (32 $\pm$ 4 %)	2.5 mg (14 $\pm$ 2 %)

(実施例9)

テストステロン局所的ゲルの臨床的処方物

### 【0057】

【表8】

成 分	% w/w	
	1.0%	2.0%
テストステロン, USP/NF	1.00	2.00
エタノール、脱水 USP	15.00	15.00
2-アプロパノール, USP	15.00	15.00
プロピレングリコール, USP	35.05	35.05
オレイン酸, NF	2.50	2.50
アキル化ヒドロキシトルエン, NF	0.05	0.05
カルボマー, USP	0.60	0.60
トリエタノールアミン, NF pH 7になるまで	0.30 - 0.40	0.30 - 0.40
純水, USP 残り全て	30.00 - 29.90	29.00 - 28.90
総計	100.00	100.0

## 【0058】

【表9】

成 分	グラム/20-Kg パッチ	
	1.0%	2.0%
テストステロン, USP/NF	200.00	400.00
エタノール、脱水 USP/NF	3000.00	3000.00
2-アプロパノール, USP	3000.00	3000.00
プロピレングリコール, USP	7010.00	7010.00
オレイン酸, NF	500.00	500.00
アキル化ヒドロキシトルエン, NF	10.00	10.00
カルボマー, USP	120.00	120.00
トリエタノールアミン, NF pH 7になるまで	60.00 - 80.00	60.00 - 80.00
純水, USP 残り全て	6000.00 - 5980.00	5800.00 - 5780.00
総計	20,000.00	20,000.00

## 臨床的処方物に対する典型的な生産手順

1. 0 %または2. 0 %テストステロン局所的ゲルの典型的なパッチの調製手順：

- 1) 9.5%の純水 (U S P) を適切な容器にチャージし、カルボマー (U S P) を混合しながら加える。カルボマーが完全に分散し水和されるまで20℃～30℃でスラリーを混合する。

## 【0059】

2) 脱水エタノール (U S P) 、2-ブロバノール (U S P) 、オレイン酸、  
ブチル化ヒドロキシトルエン (N F) 、テストステロン (U S P/N F) および  
プロピレングリコール (U S P) を最初に配合した容器に加える。それを加  
えた後に、混合物を完全に溶解するまで攪拌する。

#### 【0060】

3) カルボマーゲルの全量をよく攪拌しながら配合容器に加える。トリエタノ  
ールアミン (N F) を混合しながらゆっくり加え、ゲルを濃くする。

#### 【0061】

4) pHをチェックし、必要ならば、余分なトリエタノールアミン (N F) または1.0N HCl (U S P) を使用してpHを目標に合わせる。次いで、純水 (U S P) で最終の重量にまでする。

#### 【0062】

5) サンプルは、テストステロン、エタノールおよびpHについて生産途中の  
のアッセイに対して配合容器の上部、中間部、下部から取られる。

6) バルクのゲルを容器/ビンに満たす。

#### 【0063】

本明細書中に記載のすべての出版物、特許および特許出願は、本明細書中において全ての目的についてそれらの全体が本明細書中に参考として援用される。本発明はこれらの好ましい実施態様および実施例に関して記載されているが、本発明の範囲は実施態様に記載されるものだけに限定されない。当業者に明らかであるように、上記に記載の発明の改変および適応は、本発明の意図および範囲から逸脱することなくなされ得、これは添付の特許請求の範囲により規定され、制限される。

#### 【図面の簡単な説明】

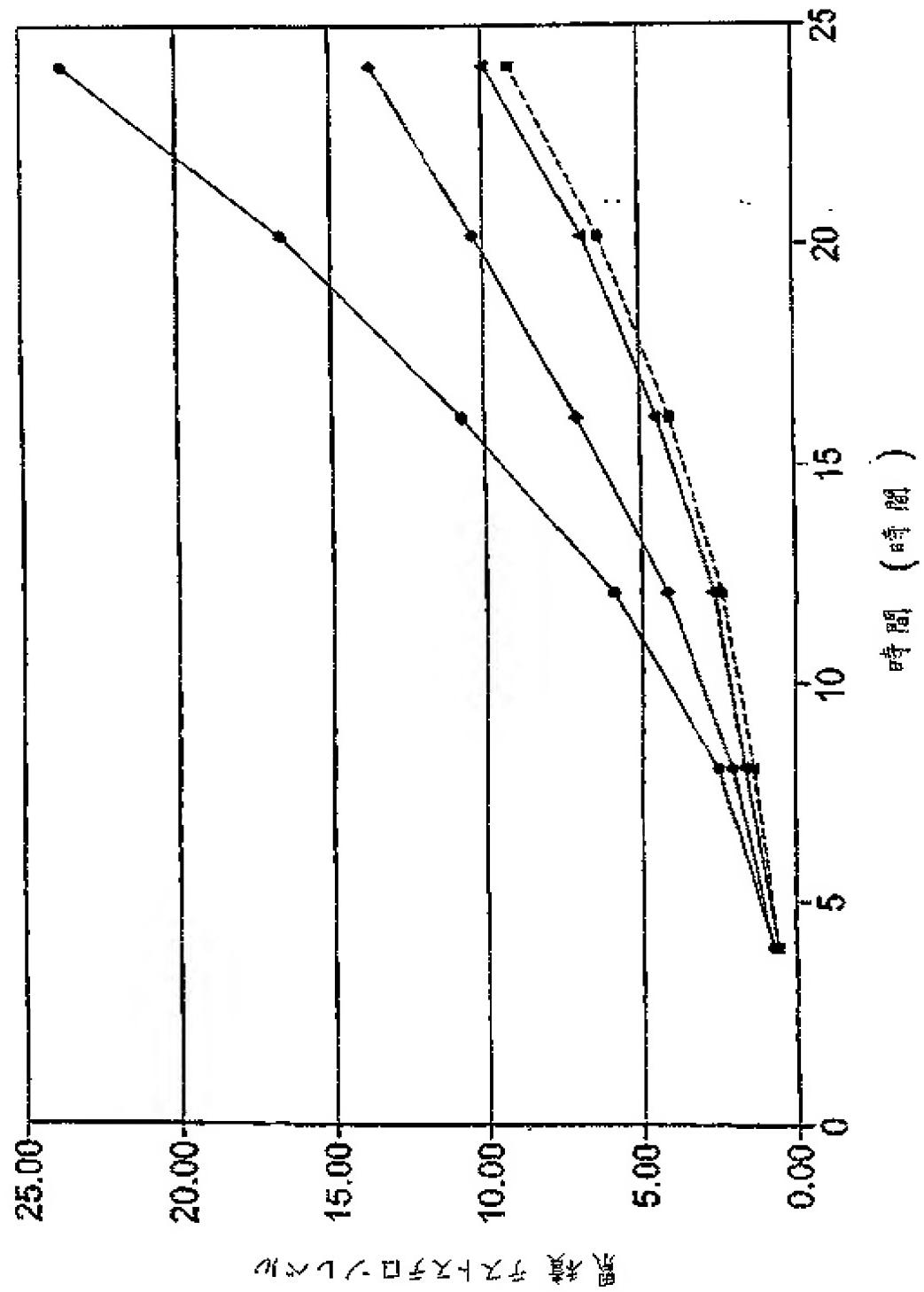
##### 【図1】

図1は、市販のパッチゲルと比較して、3種の局所処方物から、切除したブタの皮膚を横切って送達されたレシーバレザバ内の累積テストステロンレベルを例示する。

##### 【図2】

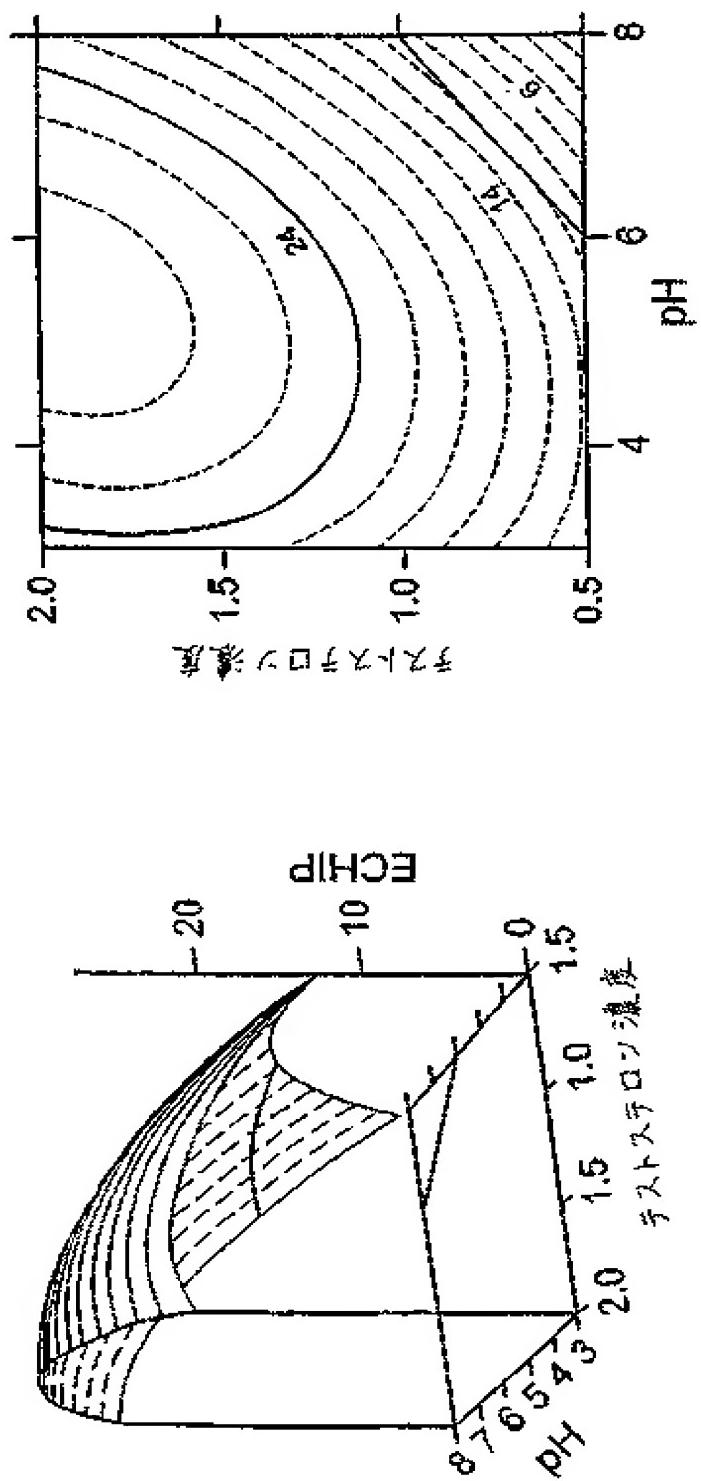
図2は、本発明の処方物のテストステロンの溶液pHおよび濃度の影響を例示する。

【図1】



【図2】

24時間でインピトロで皮膚全体に送達された  
テストステロンの累積量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) に対する  
pHおよび濃度の影響



pHが5.25であり、テストステロン濃度が2.00であるとき、値 = 29.17  
下限 = 10.97  
上限 = 47.38

**【手続補正書】**

【提出日】 平成12年9月22日(2000.9.22)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

**【補正内容】****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 浸透増強特性を有する局所的適用のための組成物であつて、以下：

- a) 活性薬剤：ならびに
- b) 以下を包含する浸透増強システム：
  - (i) オレイン酸；
  - (ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および
  - (iii) グリコール、

を包含する組成物。

【請求項2】 前記浸透増強システムは、さらに(iv)ゲル化剤を包含する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 前記活性薬剤は、哺乳動物のホルモン、ホルモン模倣薬またはそれらの誘導体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオニ酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 前記活性薬剤は、テストステロンおよびエストラジオールの混合物である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】 前記活性薬剤は、テストステロンである、請求項4に記載の組成物。

【請求項7】 前記活性薬剤は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約10重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】 前記オレイン酸は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約1.0重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】 前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールは、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】 前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールは、前記組成物の重量に対して、約5重量%～約6.5重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】 前記グリコールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールおよびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】 前記グリコールは、前記組成物の重量に対して、約2.5重量%～約5.5重量%存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】 前記ゲル化剤は、カルボマーである、請求項2に記載の組成物。

【請求項14】 前記ゲル化剤は、前記組成物の重量に対して、約0.1重量%～約1.0重量%存在する、請求項2に記載の組成物。

【請求項15】 さらに刺激減少剤を包含する、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】 前記組成物は、約pH4と約pH8との間のpH値を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】 局所性の、または全身性の活性薬剤を投与する方法であつて、以下：a) 該活性薬剤；ならびにb) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を、ヒトを除く哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含する方法。

【請求項18】 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項17に記載の方法。

**【請求項20】** 局所性の、または全身性の活性薬剤の局所的適用と関連した炎症を減少させる方法であって、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を、ヒトを除く哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含し、それによって、該薬剤の局所的適用に関連した炎症を減少させる方法。

**【請求項21】** 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項20に記載の方法。

**【請求項22】** 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項20に記載の方法。

**【請求項23】** 組成物のpHを調整することで、活性薬剤を包含する該組成物の浸透を増加させる方法であって、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物を、ヒトを除く哺乳動物へ、局所的に投与する工程を包含し、該組成物が約pH4～約pH8のpHを有し、それによって該浸透を増加させる、方法。

**【請求項24】** 前記pHは、約pH4.5～約pH6.5である、請求項23に記載の方法。

**【請求項25】** 局所性の、または全身性の活性薬剤を投与するための組成物であって、以下：a) 該活性薬剤；ならびにb) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物。

**【請求項26】** 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項25に記載の組成物。

**【請求項27】** 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項25に記載の組成物。

**【請求項28】** 局所性の、または全身性の活性薬剤の局所的適用と関連し

た炎症を減少させるための組成物であつて、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含する組成物。

【請求項29】 前記浸透増強システムは、さらに(iv) ゲル化剤を包含する、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】 前記活性薬剤は、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、エストラジオール、およびそれらの混合物からなる群から選択される要素である、請求項28に記載の組成物。

【請求項31】 組成物のpHを調整することで、活性薬剤を包含する該組成物の浸透を増加させるための組成物であつて、以下：a) 該活性薬剤；b) 以下を包含する浸透増強システム：(i) 膜流動化剤；(ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール；および(iii) グリコール、を包含し、約pH4～約pH8のpHを有する、組成物。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US98/23730
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(6) : A61K 31/56, 47/00 US CL : 514/169, 784, 946, 947 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/169, 784, 946, 947		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, AFS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,863,970 A (PATEL et al.) 06 September 1989, see the entire document, especially col. 3, lines 42-61; col. 5, lines 54-67.	1-45
Y, R	US 5,760,096 A (THORNFELDT et al.) 02 June 1998, see the entire document, especially col. 1, line 66 - col. 2, line 17.	1-45
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See parent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> A* document defining the general area or the art which is considered to be of potential relevance</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B* earlier document published up to or after the international filing date of document which may describe one or more priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason for prioritization</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C* document referring to an earlier document, e.g., exhibition or other source</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E* document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> F* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> G* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other prior documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> H* document disclosed at the same parent priority</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
13 JANUARY 1999	16 FEB 1999	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 308-3230	Authorized officer BARBARA BADIO Telephone No. (703) 308-1335	

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ  
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K  
E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM  
, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  
, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D  
K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM  
, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, L  
U, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO  
, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, U  
G, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 グレイソン, ステファン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94903,  
サン ラファエル, マウント フォラ  
カー ドライブ 27

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB31 CC04 CC30 DD37  
DD38 DD41 DD50 EE09 EE32  
FF15 FF32 FF56  
4C086 AA01 AA02 DA09 MA03 MA05  
MA53 MA70 NA08 NA11 ZB11  
ZC10 ZC11